

SEREBRAL PALSİDE MEDİKAL TEDAVİ

Dr. Gül Serdaroğlu

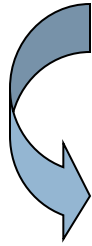
Ege Üniversitesi Çocuk Nörolojisi B.D

Sunum Planı

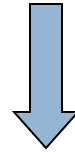
- Oral tedavide kullanılan ilaçlar
 - ▣ Baklofen
 - ▣ Diazepam
 - ▣ Dantrolen
 - ▣ Tizanidin
- Botulinum toksin A
- İntratekal Baklofen

Serebral felçte;

- Tonik germe refleksinin aşırı artışı ile



Anormal tonus artışı olur



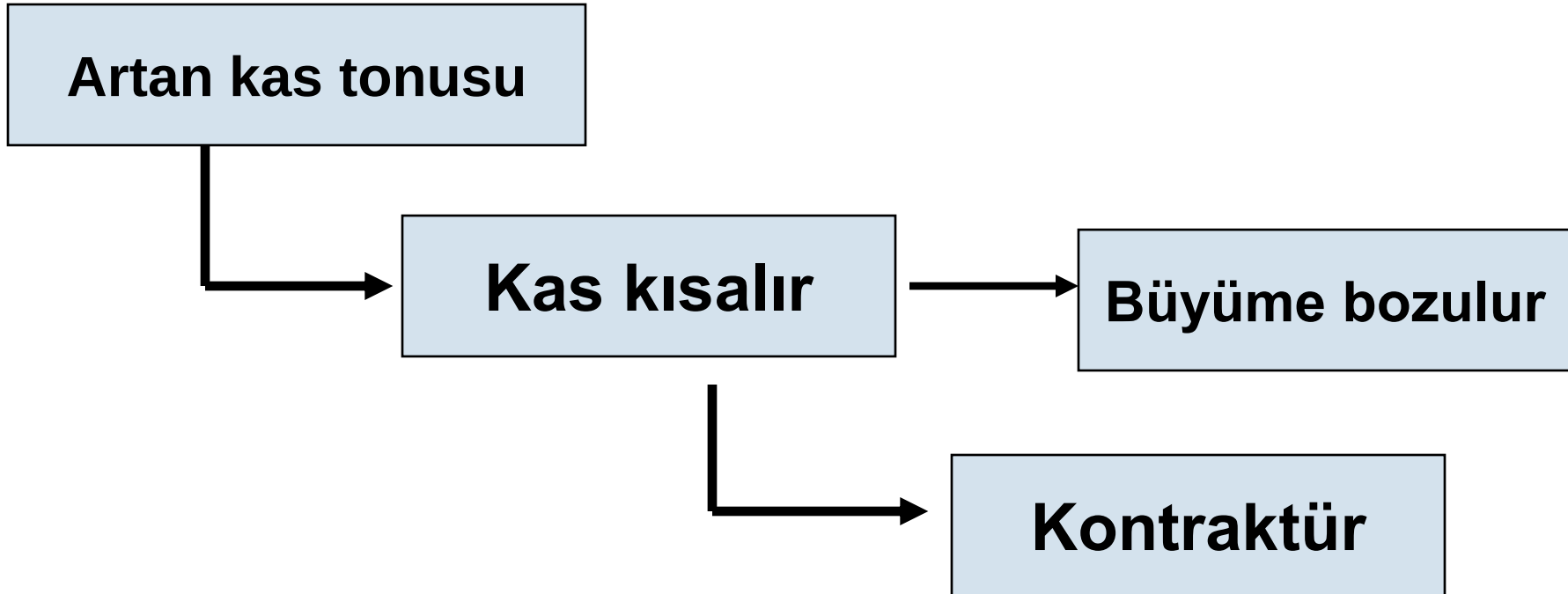
Fonksiyonlar bozulur

Ağrı oluşur

Bakım zorlaşır

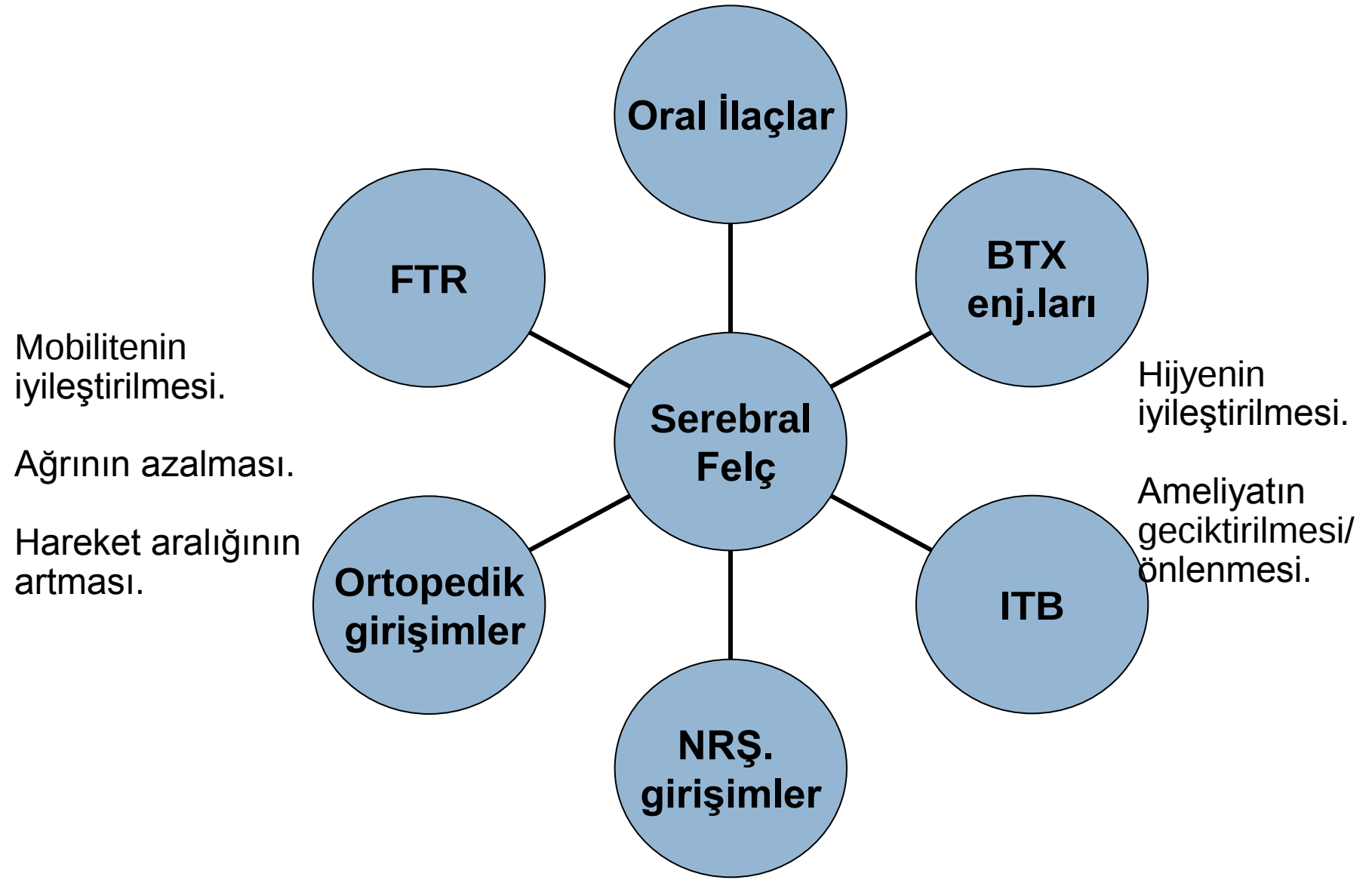
Yaşam kalitesi bozulur

Anormal kas tonusu



Değerlendirme: Modifiye Ashworth Ölçeği

0	Kas tonüsünde artış yoktur.
1	Etkilenen kısımlar fleksiyon veya ekstensiyon durumundayken, hareket aralığının sonunda minimal dirençle veya “yakala ve bırak” durumuyla kendini gösteren, kas tonüsünde hafif artış vardır.
1+	“Yakala” durumuyla ve ardından hareket aralığının geri kalanı (yarıdan azı) boyunca minimal dirençle kendini gösteren, kas tonüsünde hafif artış vardır.
2	Hareket aralığının büyük bir kısmında kas tonüsünde daha belirgin bir artış vardır ancak etkilenen kaslar kolayca hareket ettirilebilir.
3	Kas tonüsünde belirgin artış vardır; pasif hareket zordur.
4	Etkilenen kısımlar, fleksiyon ve ekstensiyon durumunda serttir.



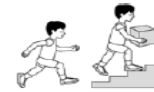
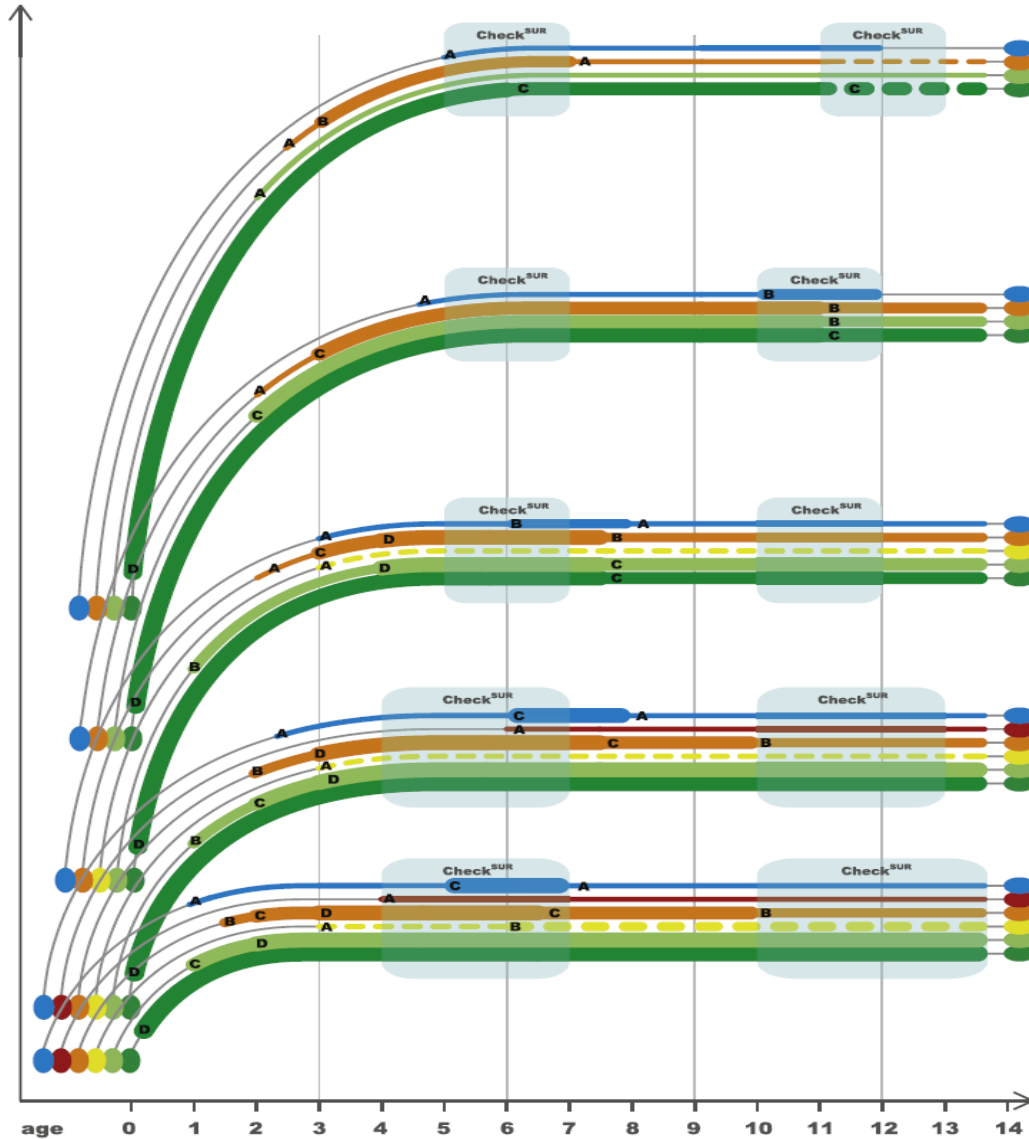
SPASTİSİTE TEDAVİSİ

A 0-25%
B 25-50%
C 50-75%
D 75-100%

Percentage of children with BSCP,
for whom the respective form
of treatment is suitable

Check^{SUR}

Check for
surgical
intervention



GMFCS Level I



GMFCS Level II



GMFCS Level III



GMFCS Level IV



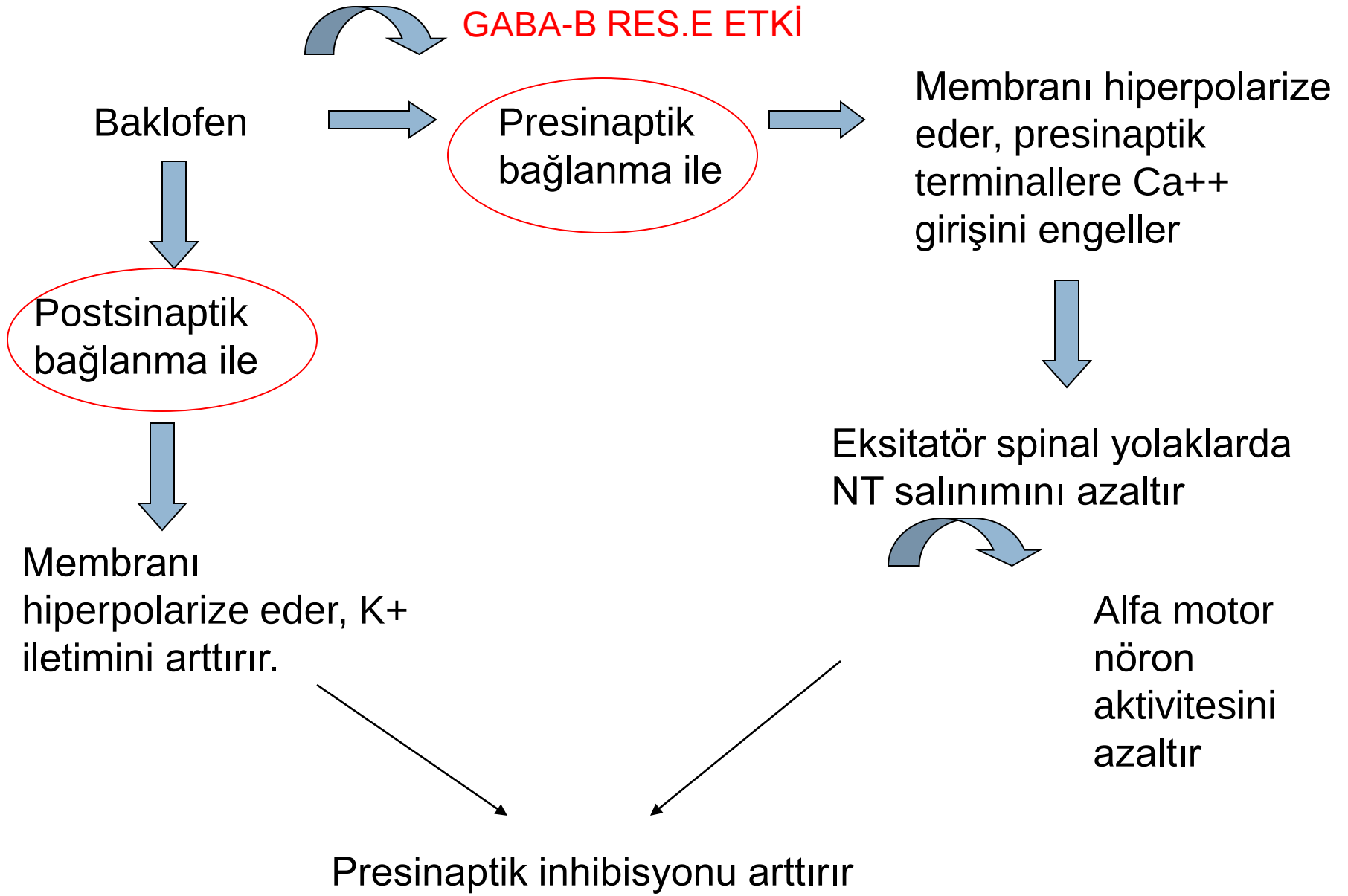
GMFCS Level V

- ortopedi
- IT baklofen
- BTX
- oral ilaç
- ortez
- FTR

Oral kullanılabilen ilaçlar

- Baklofen (Lioresal)
 - ▣ GABA-B agonistidir.Tonik refleksleri, presinaptik GABA-B reseptörlerine bağlanarak azaltır.

GABA-B RES.E ETKİ



Baklofen



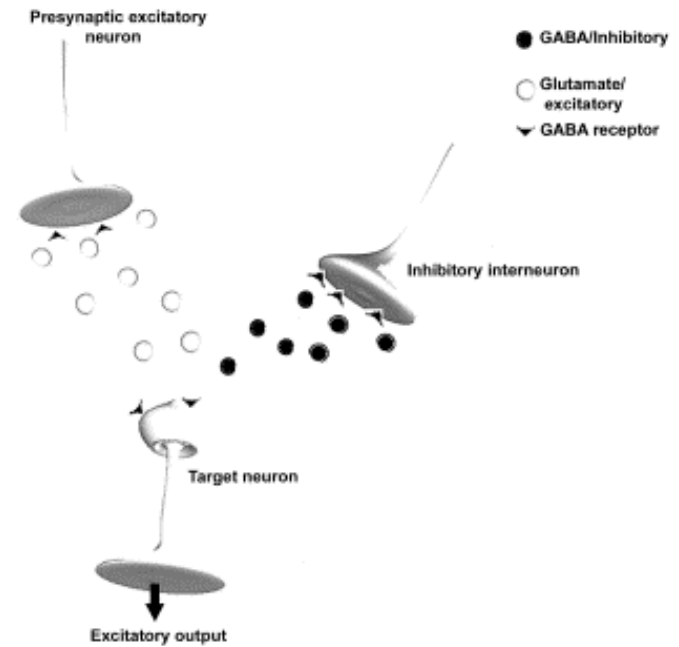
- Çocukluk çağında seçilmiş hastalarda yararlı olmasına rağmen FDA onayı yoktur. Erişkinde spinal kord yaralanmalarına bağlı spastisitede etkili olduğu görülmüştür.
- Doz: 2.5 mg/gün başlanır,
- Maksimum doz: 20-60 mg/gün
- Adölesanda 80 mg/gün'e dek yükseltilebilir.
- Yan etkiler: sedasyon, hipotoni
- Ani kesilmesi durumunda hipertermi, spastisitenin kötüleşmesi, nöbetler ve mental durumun değişmesi görülebilir.

Baklofen nöbetleri tetikler mi?

- Yapılan prospektif çalışmalarda, baklofenin epileptik hastalarda nöbetleri provake etmediği, EEG'de bozukluğa yol açmadığı gösterilmiştir.

Terrance CF. Arch Neurol 1983

*Badr GG. Neuropsychobiology
1983;10:13.*



Baklofen

	Doz (mg/G)	Method	Sonuç	YE
Class II n=20 (2-16 yaş)	10-60	Plasebo, çapraz	Spastisitede düzelme	Uyuklama, hipotoni
Class II n=15 (1-15 yaş)	30-60	Plasebo,çift kör, çapraz	Fx.el düzelme yok	Gruplar arası fark yok
Class IV n=11 (3-5 yaş)	2 mg/kg/G	kontrollü	Fx.el düzelme yok	sedasyon

Milla PJ, Jackson AD. JInt Med Res 1977;5:398

Scheinberg A, et al. J Paediatr Child Health 2006;42:715-20.

Baklofen

- Oral kullanımda spastisite azalması veya kaba motor fonksiyonlarında düzelme yaptığına dair yeterli kanıt yok
 - ▣ (düzey U)
- Düşük dozda 3 doza bölünerek başlanmalı (5-10 mg/gün), yavaş arttırılmalı, kesilirken de yavaş azaltılmalıdır.
- Ani kesimlerde; halüsinasyon, nöbet, konfüzyon, hipertermi, spastisite artışı görülebilir.



Diazepam

- Postsinaptik GABA-A salınımını kolaylaştırır
- Plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarda etkinliği kanıtlanmıştır.

Mathew A. Pediatr Rehabil 2005;8:63-6.

- Dantrolen sodyum ile birlikte daha da etkin olduğu bildirilmektedir.

Diazepam

□ Doz:

- ▣ 12 yaş altındaki çocuklarda, 0.1-0.8 mg/kg/G
- ▣ 12 yaş üzerinde ise 6-30 mg/G kullanılabilir.
3-4 doza bölünmesi önerilir.

Diazepam

□ Class I çalışma (n=180)

0.5-1 mg/kg

1-2 mg/kg



**3 hafta sonra doza
bağımlı olarak
spastisitede azalma,
spontan hareketlerde
ve eklem hareket
açıklığında artış
saptanmış**

Gündüz saatlerinde sedasyon bildirilmemiş.

Diazepam

	Doz	Method	Sonuç	YE
Class II n=20; 5-16yaş	3.75-20 mg/gün	Plasebo, çapraz	Dvr,koordinasy düzelme (+)	Ataksi, emosyonel boz, uyku
Class II	12 mg/gün DZP Dantrolen 300 mg/gün	İlaç krş.	Sps. ↓	uyku
Class III n=13; 1-12 yaş	3-6 mg/gün	Plasebo, çapraz	Sps. ↓	Uyku, döküntü, dizartri,kusma, diare
Class IV n=20	2-15 mg/gün		Konuşma ve koreatetozda düzelme	uyku

Diazepam

- Kısa dönem tedavi için önerilir.
 - ▣ Düzey B
- Spastisite ile ilgili çalışmalar olsa da motor fonksiyonları düzelttiğine dair kanıt yoktur
 - ▣ Düzey U



Dantrolen

- ❑ Çocuklarda kullanımı sınırlı olan direkt olarak kasa etki eden tek ajandır.
- ❑ Sarkolemmal membrandan kalsiyum salınımını inhibe ederek kontraksiyonu ve uyarılmayı önler.
- ❑ Periferik etkisi nedeni ile daha az sedasyon yapar.



Dantrolen

- Class I → 1
- Class II → 2
- Class IV → 2 çalışma vardır
- Class I ve II çalışmalarda, 4-12 mg/kg/gün dozlarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.
- Class I çalışmada spastisitede ve fonksiyonlarda düzelme yok

Dantrolen



- Class II çalışmalarda, spastisite düzelmiş, ancak objektif olarak derecelendirilmemiş
- Kaba motor fx. aktivitelerinde değişiklik yok
- %30-60 yan etki bildirilmiş
- Nöbet artışı bildirilmiş
- Sonuç olarak; Düzey U



Tizanidin (*Sirdalud, Devalud*)

- Presinaptik inhibisyonla eksitatör aminasitlerin salınımını engelleyen alfa-2 adrenerjik agonisttir.
- Spinal ve supraspinal seviyelerde glisinin salınımını kolaylaştırır.
- Erişkinlerde kontrollü çalışmalar olsa da , çocuklarda yapılan kontrollü çalışma yoktur.

Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review)

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society



Tizanidin	Doz	Metod	Sonuç
Class IV (n=30)	1 mg<10 yaş 2 mg> 10 yaş	Diplejik çocuklarda	Motor fx.larda düzelme
Class II (n=10)	0.05 mg/kg/G	Plasebo kontrollü	Spastisite azaldı

Brin IL et al. Zh Neurol Psikhiatr Im SS Korsakova 1999;99:30-3.

Vasquez-Briceno A.Rev Neurol 2006;43:132-6.

Tizanidin

- Erişkinde spinal kord yaralanmaları ve MS'da yararlı olduğuna dair kanıtlar olsa da çocukta yeterli çalışma yoktur.
- AAN; spastisite tedavisinde önermekte!
- Özellikle spazmları azaltmada ve gece rahatlığı için önerilmektedir.
- Spastisite tedavisinde → Düzey C
- Motor fx.ları düzeltmede → Düzey U



Botulinum Toksin A

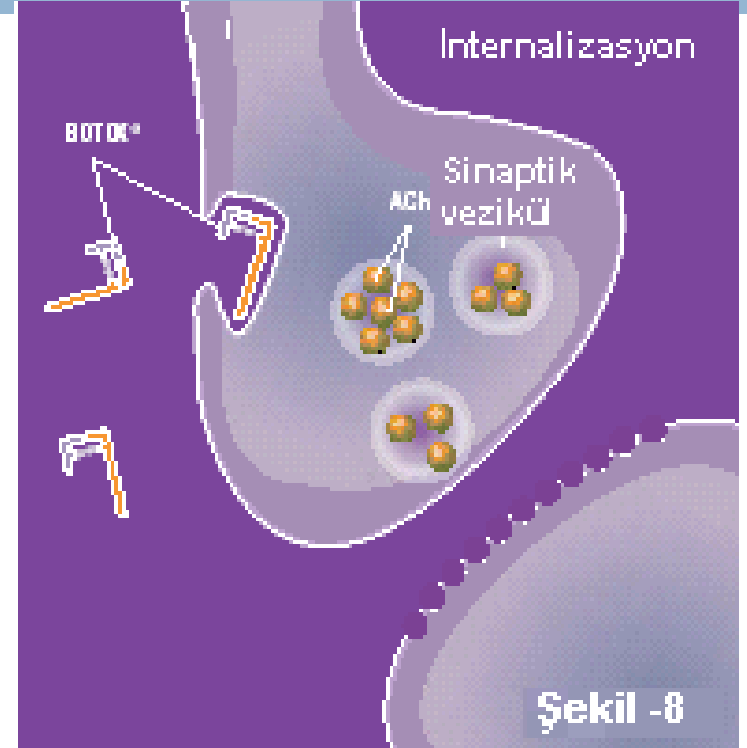
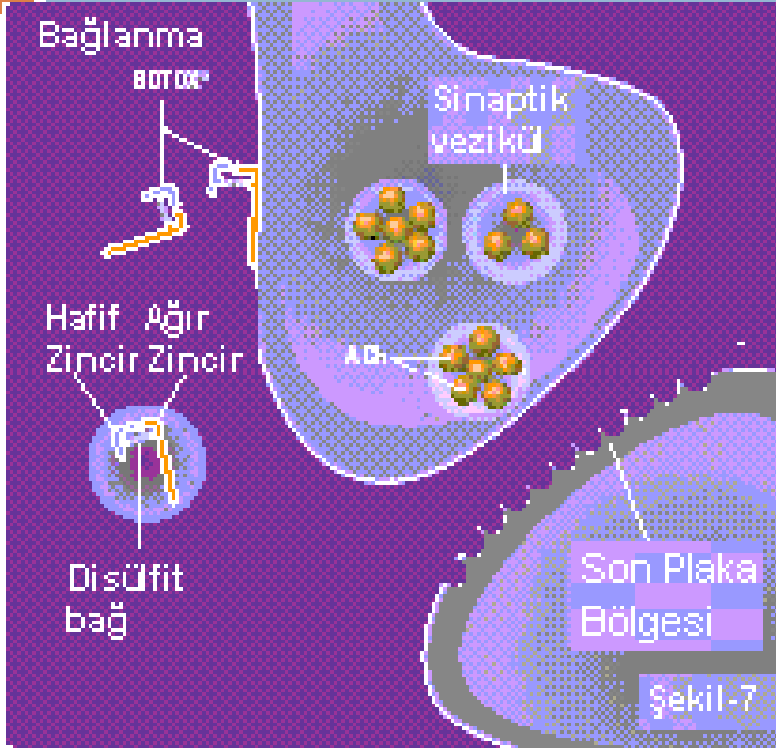
- 1988'den bu yana serebral felçli hastaların spastisite tedavisinde kullanılmaktadır.
- 1993'den bu yana da literatürde yayınlanan pek çok çalışma vardır.
- FDA onayı vardır.



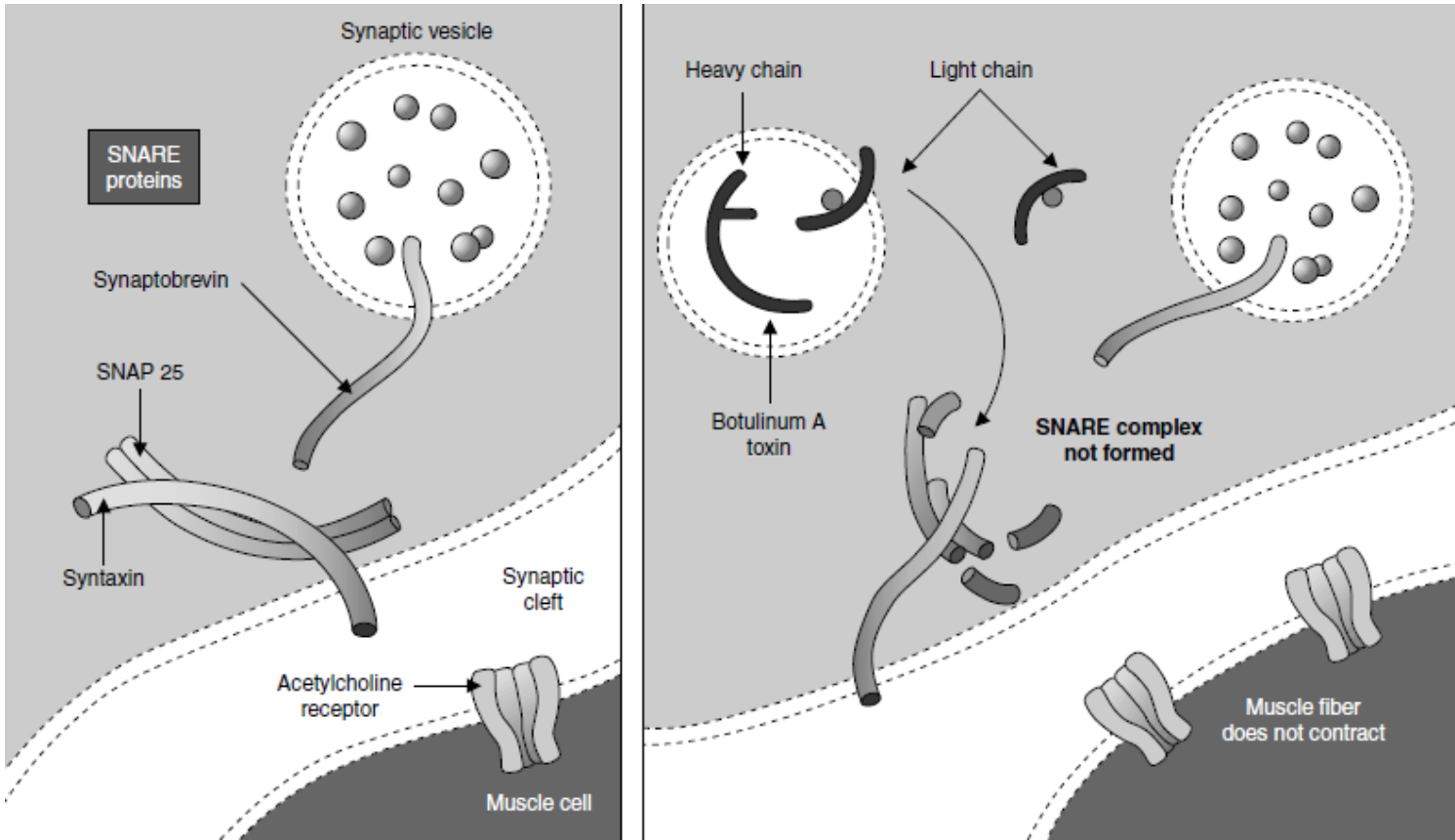
Botulinum Toksin A

- Botulinum nörotoksinleri *Clostridium botulinum* bakterisi tarafından üretilir.
- *Clostridium botulinum*, tip A, B, C1, C2, D, E, F ve G olarak bilinen sekiz farklı nörotoksin serotipi üretir.

Botulinum Toksin A



- Ağır zincir, bağlı toksinin hücreye girişini sağlar.
- Hafif ve ağır zincirler ayrılır, hafif zincir, ACh veziküllerinin sinir terminaline alınmasından sorumlu olan membran proteini SNAP-25'i böler.



Normalde sinir uyarılması ile, presinaptik veziküller hücre membranına yapışır ve asetil kolin salınır. Vezikülün hücre membranı ile temasını kolaylaştıran SNARE proteinleri varolmalıdır.

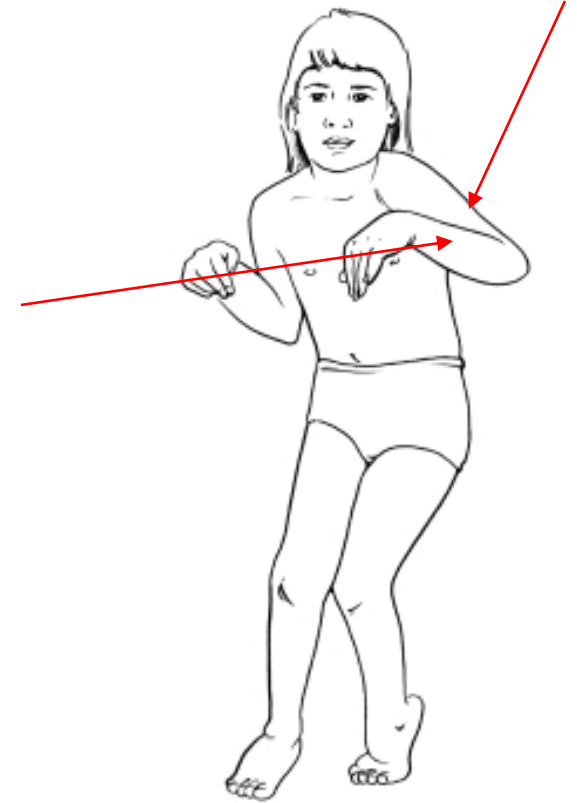
BTX-A, SNARE proteini olan SNAP 25 i bloke eder, vezikülün hücre membranı ile teması önlenir. Ach salınamaz.

Uygun Hastalar

- < 6 yaş $\longrightarrow$ motor öğrenme dönemindeki çocuklar (ve ameliyat için yaşça küçük olan çocuklar)
- > 6 yaş $\longrightarrow$ Günlük yaşam faaliyetlerinin kolaylaştırılması, ağrının kontrol altına alınması, kişisel bakım ve işlevlerin artırılmasının hedeflendiği durumlarda.

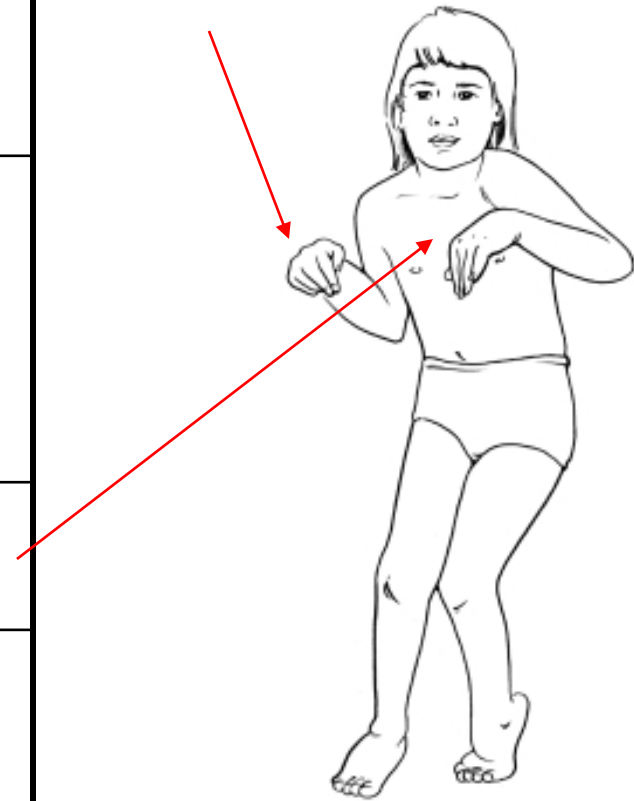
Botulinum A Toksin:sık uygulama alanları

Kol fleksiyonu	Biceps, brachioradialis
El bileđi fleksiyonu	Flexor carpi radialis, flexor digitorum profundus
Ön kol pronasyonu	Pronator teres
Avuç içinde baş parmak	Adductor pollicis brevis ve longus



Botulinum A Toksin: sık uygulama alanları

Kol fleksiyonu	Biceps, brachioradialis
El bileđi fleksiyonu	Flexor carpi radialis, flexor digitorum profundus
Ön kol pronasyonu	Pronator teres
Avuç içinde baş parmak	Adductor pollicis brevis ve longus



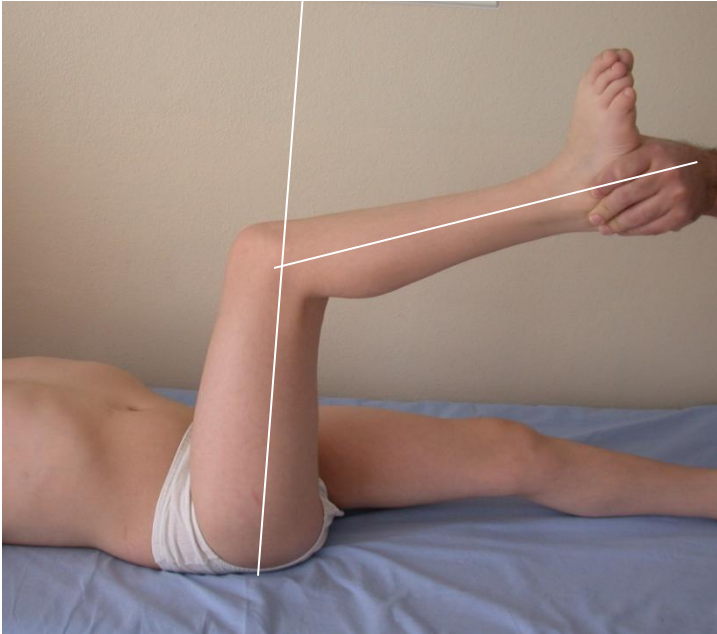
Botulinum A Toksin: sık uygulama alanları

Kalça fleksiyonu	Psoas
------------------	-------



Botulinum A Toksin: sık uygulama alanları

Diz fleksiyonu	Medial hamstrings
Ayak (plantar) fleksiyonu	Gastrokinemus, soleus, tibialis post.
Makaslama	Adduktor longus



Review article

The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy

Florian Heinen^{a,*}, Kaat Desloovere^b, A. Sebastian Schroeder^a, Steffen Berweck^c, Ingo Borggraefe^a, Anya van Campenhout^d, Guro L. Andersen^e, Resa Aydin^f,

□ Önerilen sulandırma:

▣ 50 U/1 cc

▣ 100 U/1 cc

BOTOX

DYSPOORT 500 U/1 cc

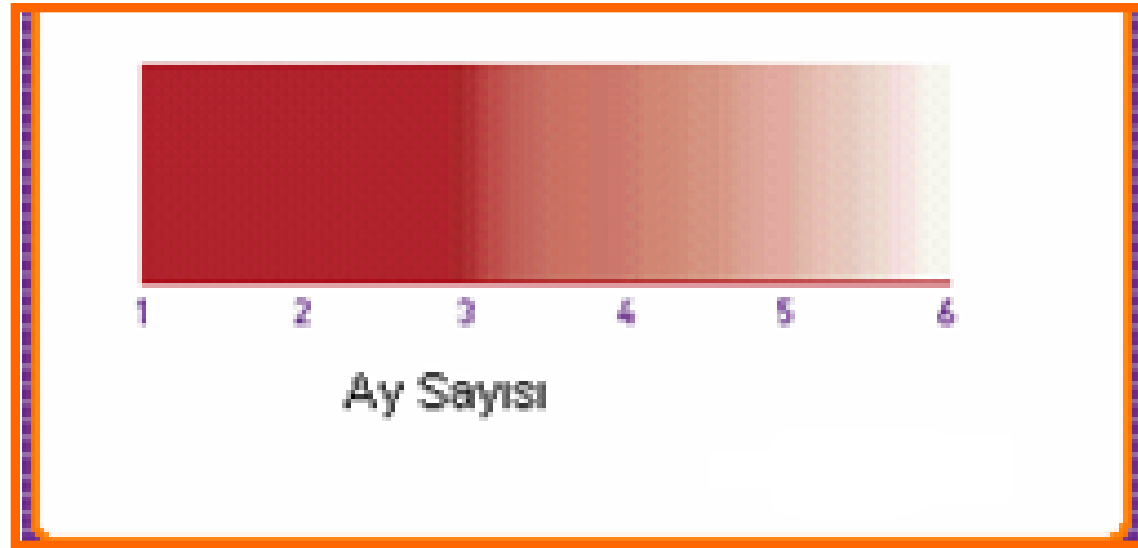
	Botox	Dysport
Doz aralığı	1-20 U/kg	1-20 U/kg
Maks.doza aralığı/alan	10-50 U	50-250 U
Maks.total doza	400 (-600)	500-1000 U

- Dozu etkileyen faktörler:
 - ▣ Kas kitlesi, kas sayısı, hedef kasın gücü, yaş, deformite derecesi
- Uygulama-Sedasyon:
 - ▣ 25-27 G iğne
 - ▣ palpasyon, USG, EMG eşliğinde olabilir
 - ▣ Topikal anestezi, topikal termal teknikler, oral narkoleptikler, genel anestezi kullanılabilir
- 7000' den fazla enjeksiyonda %95 analjezi uygulanmamış; topikal serinletici spray önerilmektedir.
- İliopsoas gibi derin kaslarda sedasyon önerilmektedir.
Molenaers G, et al. Eur J Neurol;6;59-62

□ Antikor oluşumu:

- ▣ İstenen etki için en düşük dozu tercih etmeliyiz
- ▣ Enj.araları uzun (en az 3 ay) olmalı
- ▣ 1990'lardan sonra protein yükü azaltıldığı için
 - (25 ng $\Rightarrow$ 5 ng) risk ↓

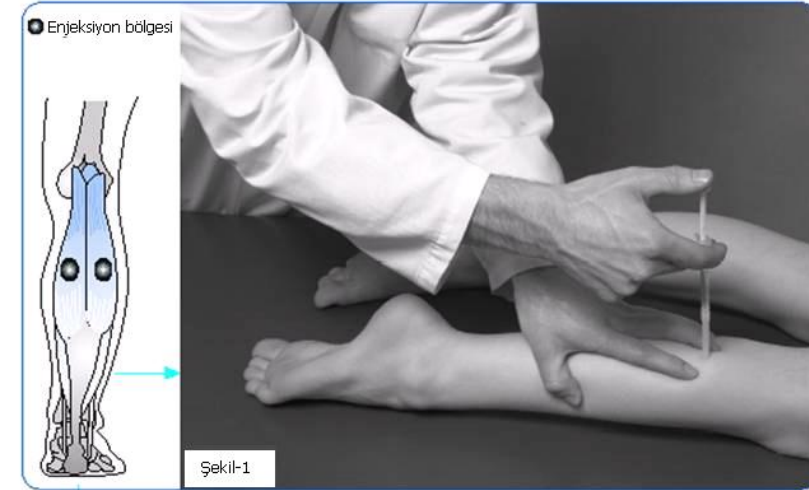
Botulinum Toksin A



BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF LOWER-LIMB SPASTICITY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Carlos Henrique F. Camargo¹, H lio A.G. Teive², Marise Zonta
Maur cio M. Roriz¹, Ivar V. Brandi¹, Nilson Becker¹, Rosana Hei

Kas	Doz (U/kg)	Enj. sayısı
Gastrokinemus (medial / lateral)	3-6	1-2
Soleus	2-3	1-2
Add.longus	3-6	1-2
Rektus femoris	3	2
İliopsoas	1-2	2



BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF LOWER-LIMB SPASTICITY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Carlos Henrique F. Camargo¹, Hélio A.G. Teive², Marise Zonta³, Gilmar C. Silva³, Marcelo R. Oliveira¹, Maurício M. Roriz¹, Ivar V. Brandi¹, Nilson Becker¹, Rosana Hermínia Scola², Lineu César Werneck⁴

Kas	Doz (U/kg)	E s
Gastrokinemus (medial / lateral)	3-6	1.
Soleus	2-3	1.
Add.longus	3-6	1-2
Rektus femoris	3	2
İliopsoas	1-2	2





Botulinum Toksin A

- Literatürde ~148 çalışma var.
 - Class I → 15
 - Class II → 5 çalışma vardır
-
- 3 çalışma dışında hepsinde spastisitede azalma bildirilmiş.
 - Etki uygulamadan 2 hafta, 4 hafta ve 3 ay sonra istatiksel anlamlı bulunmuş



The Use of Botulinum Toxin Type A Treatment in Children With Spasticity

**Berrak Sarioglu, MD*, Gul Serdaroglu, MD[†], Sarenur Tutuncuoglu, MD[†], and
Esra A. Ozer, MD***

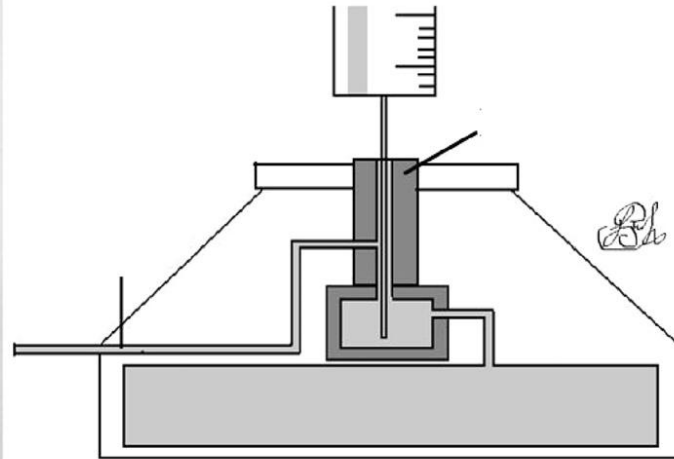
n=18 (3-17 yaş)

- Ashworth skalası, video yürüyüş analizi, yürüyüş hızı(s/5 m) ile değerlendirildi.
- 8. haftada %97 en az 1 puanlık düzelme saptandı.
- Yürüyüş analizlerinde 4.haftadan sonra anlamlı düzelme saptandı.
- Yürüyüş hızlarında artma saptandı($p<0.01$).



Intratekal Baklofen

- 1996 yılında, spastisite tedavisi için FDA onayı almıştır.



İntratekal Baklofen

- Seçilecek hastalar:
 - ▣ Oral tedaviye yanıt vermeyen
 - ▣ Spastisite nedeni ile yaşam kalitesi etkilenen, veya bakımı zorlaşan (M.Ashworth 3-4)
 - ▣ İntratekal test dozuna yanıt veren hastalar seçilir.
 - ▣ Özellikle distonili çocuklarda birkaç gün artan dozlarda baklofen uygulanması yarar sağlar.

Test Dozu Şeması

Bolus: 50 µg



**24 saat sonra
Bolus: 75 µg**



**24 saat sonra
Bolus: 100 µg**



Aday değildir

 = Pozitif cevap
“Aday”

 = Negatif cevap
“Aday değil”

Intratekal Baklofen

- Test dozu uygulamalarından sonra Ashworth skalası ile kas gerginliğinin değerlendirilmesi yapılabilir
- Soleus H-refleksi motor nöron uyarılmasındaki azalmayı kantitatif olarak gösterir, test dozu sonrası cevabı ölçmek için objektif bir değerlendirme olabilir.





IT Baklofen öncesi



IT Baklofen 50 μ g test dozu



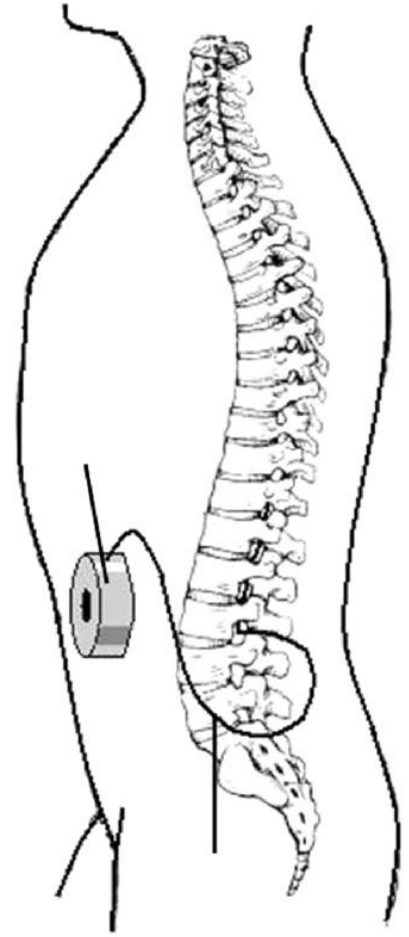
IT Baklofen test doz sonrası

İntratekal Baklofen

- Test dozu sonrası pompa karın içine subkutan veya subfasial yerleştirilir. Kateter için intratorasik bölge tercih edilir. Pompa ilaç azaldığı zaman alarm verir, genellikle 2-3 ayda bir doldurulabilir.



- İntratekal boşlukta sıklıkla L3-4 arası boşluktan girilip, katater yerleştirilir.
- Alt ekstremitelerde belirgin spastisite varsa katater T8-10 düzeyine, üst ekstremitelerde belirgin spastisite varsa C5-T5 düzeyine,
- Alt>üst, dört yanlı spastisite varsa T3-6 düzeyi tercih edilir.



İntratekal Baklofen

- Günlük infüzyon dozu:
 - ▣ Hastanın durumuna göre doz ayarlaması yapılır.
 - ▣ 90-340 $\mu\text{g/gün}$ gibi dozlar bildirilmektedir.



İntratekal Baklofen

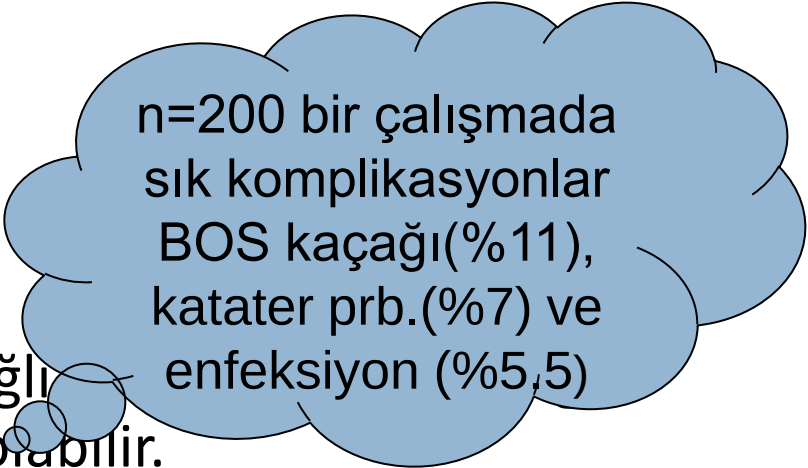
- Literatürde Class III (n=1)
- Class IV (n=5) çalışmalar mevcut.

Intratekal Baklofen

	YE	Tüm çalışmalarda spastisite azalmış (p<0.001)	
Class III (n=76)	Yok		
Class IV (n=17,5-17 yaş)	Katater revizyonu(3),pompa malformasyonu(5), nöbet (1), halüsinasyon (1), irritabilite (1)		
Class IV (n=12)	yok		148 µg/G
Class IV (n=55,4-32 yaş)	Seroma(7), enfeksiyon(3), menenjit (2), kateter dislokasyonu, pompa malformasyonu(3), bulantı(4), konstipasyon (6),nöbet artışı(2),yeni nöbet(2), sialore (2), uyku(2)		544 µg/G
Class IV (n=30,6-20 yaş)	yok		447 µg/G
Class IV (n=23,4-17 yaş)	BOS kaçağı(4), kusma(3), baş ağrısı(3), yara enfeksiyonu(9), menenjit(2), kateter sorunu(6)		--

Intratekal Baklofen

- En sık görülen yan etkiler
- Test dozu sonrası:
 - ▣ Bulantı, kusma
 - ▣ Sedasyon
 - ▣ BOS basıncının azalmasına bağlı kurumasi, terleme, başağrısı olabilir.
- Komplikasyonlar:
 - ▣ Enfeksiyon, yara yeri enfeksiyonu
 - ▣ Çocuk yaş grubunda BOS kolleksiyonu
 - ▣ Teknik problemler (katater/pompa ile ilgili)



n=200 bir çalışmada
sık komplikasyonlar
BOS kaçağı(%11),
katater prb.(%7) ve
enfeksiyon (%5,5)





İlginiz için Teşekkürler

Aşırı salya akışı

- SF'de → %30-58 görülür.
- İrritasyon
- Enfeksiyon
- Hijyen
- Sosyal sorun yaratır.

Aşırı salya akışı tedavisi

- Glycopyrrolate
- Trihexyphenidyl
- İpratropium bromide
- Botulinum Toksin A

Glycopyrrolate

- *Robinul tablet 1-2 mg*
- Yapılan çalışmalarda %70-90 etkinlik bildirilmektedir.
- Ancak YE nedeniyle %20-28 olguda tedavi kesimi
- Doz: 0.01-0.8 mg/kg/G

Trihexyphenidyl

- Serebral felçli hastaların %15-25'inde var olan distonide etkili
- Asetil kolini azaltarak etki gösterir.
- Serebral felçte(n=23, doz 0.75 mg/kg/G) üst ekstermite distonisinde ve motor fonksiyonları düzeltmede etkili

Sanger et al. J Child Neurol 2007;5:530-7.



Use of Trihexyphenidyl in Children With Cerebral Palsy

Jorge Carranza-del Rio, MD^{*†}, Nancy J. Clegg, PhD[†], Alison Moore, MD^{*†},
and Mauricio R. Delgado, MD^{*†}

- n=101
- Doz: 0.01 mg/kg ile başlanmış. Ort. doz:0.55 mg/kg/G
- Max.doz: 3 mg/kg/G
- Üst ekstr.distoni %59.4 alt ekstr.distoni: %37.6
- Sialore: %60.4 hastada yanıt (+).
- %70 hastada yan etki (+)
- Yan etkiler %44 olguda 0.4 mg/kg/g den daha düşük dozda ortaya çıkmış.
- Sonuç: Distonik SF'li hastalarda sialore tedavisinde etkili
- Çift kör plasebo kontrollü çalışma yok

Aşırı salya akışı tedavisi



- İpratropium bromide :
- Antikolinerjik etkili
- Parkinsonizmde sialorede çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar var. Spray formu kan beyin bariyerini geçmeyip, sublingual uygulandığı için sistemik yan etkiler çok az
 - *Thomsen TR. Mov Disord 2007; 22(15):2268-73.*
- Doz: maks. 4 kez 1-2 spray
- Ancak SF'de yeterli kanıt yok

□ Antikolinerjik tedavi yan etkileri:

- ağızda kuruluk,
- idrar retansiyonu,
- dilate pupil, kusma, baş ağrısı,
- ateş, uyku hali
- yüzde kızarma

Botulinum Toksin-A

- *Scheffer et al. Arch Otorhinolaryngology Head Neck Surg 2010;136:873-7.*
- **n=131.**
- **Submandibular bezlere BTX. Uygulaması ile ~%50 hastada yanıt (+).**
- **Etki ort.  22 hafta**
- **Diğer çalışmalarda da maks.etki 2-8 haftada;**
- **Toplam etki 6. aya dek uzuyor**
 - ▣ *Reid SM.et al. Dev Med Child Neurol 2008;50:123-8.*
 - ▣ *Jongerius PH.et al. Pediatrics 2004;114:620-7.*